



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Complicações Respiratórias da Doença de Células Falciformes em Idade Pediátrica

Daniela de Jesus Nogueira César

JULHO'2020

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Complicações Respiratórias da Doença de Células Falciformes em Idade Pediátrica

Daniela de Jesus Nogueira César

Orientado por:

Dr.ª Maria do Rosário Trindade Ferreira Marques
Ferreira Janeiro

JULHO'2020

RESUMO

A doença de células falciformes (DCF) é uma das hemoglobinopatias mais comuns associada a doença grave, condicionando elevada morbidade, para a qual contribuem significativamente as complicações pulmonares. A presente revisão aborda as principais complicações respiratórias, a sua fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento, bem como as formas de prevenção e rastreio.

A síndrome torácica aguda representa a segunda causa mais comum de internamento destas crianças, e a sua recorrência associa-se a um rápido declínio da função pulmonar, representando um fator de risco *major* para doença pulmonar crónica. Esta população apresenta maior risco para desenvolver perturbação respiratória obstrutiva do sono, sendo esta co-morbilidade, considerada um preditor de risco de complicações como hipertensão pulmonar e episódios isquémicos do sistema nervoso central. A hipertensão pulmonar, mais frequente no final da adolescência, deve-se à progressiva obliteração da vasculatura pulmonar, sendo normalmente assintomática na idade pediátrica. O diagnóstico diferencial de sibilância pode ser difícil, pois pode ser associada à doença de base, representar uma manifestação de asma ou um quadro de síndrome torácica aguda. As alterações obstrutivas da função pulmonar são as mais frequentes nas crianças com doença de células falciformes. A relativa imunodeficiência para agentes capsulados que a asplenia funcional condiciona torna estes doentes particularmente suscetíveis a pneumonia bacteriana. Em conclusão, o diagnóstico precoce, a terapêutica dirigida, a prevenção de infeção e de complicações respiratórias são fundamentais para reduzir a morbidade e mortalidade associadas a estas complicações.

Palavras-chave: doença de células falciformes; síndrome torácica aguda; perturbação respiratória obstrutiva do sono; hipertensão pulmonar; asma

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

Sickle cell disease is one of the most common hemoglobinopathies associated with serious disease in the world. Respiratory complications in these children cause significant morbidity and mortality. The present review addresses the main respiratory complications, their pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment, as well as their prevention and screening.

Acute chest syndrome represents the second most common cause of hospitalization on those children, and its recurrence is associated with a rapid decline in lung function, representing a major risk factor for sickle cell chronic lung disease. This population has a higher risk of developing obstructive sleep-disordered breathing which can be considered as a predictor for increased risk of serious complications such as pulmonary hypertension and central nervous system ischemia. Pulmonary hypertension is more frequently observed in late adolescence and is caused by the progressive obliteration of pulmonary vasculature, being usually asymptomatic in pediatric age. Differential diagnosis of wheezing is difficult as it may be related with the underlying disease, representing a manifestation of asthma or of acute chest syndrome. Early diagnosis, adequate therapy and preventive measures to infection and lung complications are essential in order to reduce the morbidity and mortality.

Key words: sickle cell disease; acute chest syndrome; obstructive sleep-disordered breathing; pulmonary hypertension; asthma

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCF – doença de células falciformes

Hb – hemoglobina

HbS – hemoglobina S

HbSHbS – indivíduo homozigótico para a mutação da doença de células falciformes

HbC – hemoglobina C

HbD – hemoglobina D

HbF – hemoglobina fetal

STA – síndrome torácica aguda

S.pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides

TPP – transfusão permuta-parcial

ADN – ácido desoxirribonucleico

AOS – apneia obstrutiva do sono

AIT – acidente isquémico transitório

AVC – acidente vascular cerebral

CPAP - *continuous positive airway pressure*

LDH – lactato desidrogenase

FEV1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo

IgE – imunoglobulina E

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	5
MÉTODOS.....	7
COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS.....	8
SÍNDROME TORÁCICA AGUDA	9
Epidemiologia.....	9
Definição e manifestações clínicas.....	9
Etiologia e fisiopatologia	10
Abordagem e terapêutica	11
Prevenção e prognóstico.....	13
ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR.....	16
HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA	18
HIPERTENSÃO PULMONAR.....	20
Epidemiologia.....	20
Etiologia e fisiopatologia	20
Manifestações clínicas	21
Diagnóstico.....	21
Tratamento.....	23
PERTUBAÇÃO RESPIRATÓRIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	24
CONCLUSÃO	27
AGRADECIMENTOS.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

INTRODUÇÃO

A doença de células falciformes (DCF) é uma hemoglobinopatia autossômica recessiva,⁽¹⁾ sendo uma das afeções genéticas que mais frequentemente causa doença grave.⁽²⁾ Resulta de uma mutação pontual na codificação genética da cadeia beta da hemoglobina (Hb), na posição seis, que provoca a substituição do aminoácido ácido glutâmico, que é hidrofílico, por uma valina, um aminoácido hidrofóbico, resultando na produção da hemoglobina S (HbS).^(1,3) Se esta troca ocorrer em apenas uma das duas cadeias beta o indivíduo apresenta um traço falciforme, o que confere uma vantagem na sobrevivência nas áreas endêmicas de malária, mas que, geralmente, não se associa a sintomatologia⁽²⁾ ou alterações hematológicas.⁽⁴⁾ Os indivíduos homozigóticos (HbSHbS) ou heterozigóticos compostos (HbS/ β -talassémia, HbS/HbC, HbS/HbD) têm drepanocitose.^(1,3,4) É importante identificar o genótipo uma vez que as complicações clínicas diferem em frequência, tipo e severidade consoante o mesmo.⁽⁵⁾

Esta mutação faz com que, quando exposta a situações de hipoxia⁽⁴⁾, a HbS sofra alterações conformacionais, com exposição da região hidrofóbica que rodeia o local da valina na cadeia β , e polimerize com outras moléculas de hemoglobina.⁽³⁾ O processo de polimerização resulta na formação de agregados que se ligam às membranas dos eritrócitos, distorcendo-os.⁽³⁾ Estes assumem a forma de foices e tornam-se células mais rígidas que podem obstruir os vasos sanguíneos de menor calibre⁽³⁾, promovendo isquemia e enfarte nos tecidos envolventes, que resultam em dor e disfunção⁽⁵⁾. Ao longo do tempo, nos eritrócitos que sofrem repetidamente falciformização, esta torna-se irreversível, sendo que estas células apresentam déficit de antioxidantes e uma produção excessiva de moléculas oxidantes.⁽³⁾ A hemólise intravascular que ocorre na doença de células falciformes resulta em elevadas concentrações de moléculas livres de hemoglobina e grupos heme extracelulares, constituindo potentes agentes pro-inflamatórios e oxidantes.⁽³⁾

Os lactentes até aos quatro a seis meses de vida podem permanecer assintomáticos devido à elevada concentração de hemoglobina fetal (HbF) de que dispõem.⁽³⁾ Mas à medida que esta vai diminuindo as manifestações da doença começam a surgir, o que pode acontecer tão cedo quanto entre as dez e as doze semanas de vida⁽³⁾. O diagnóstico ocorre, na maioria dos casos, no primeiro ano de vida e a apresentação mais frequente é a de uma criança que chora com dor e tem edema dos pés ou das mãos⁽⁴⁾. As manifestações

da anemia crónica podem incluir icterícia, palidez, esplenomegalia variável na infância, auscultação de sopro cardíaco e atraso no crescimento e desenvolvimento pubertário.⁽⁵⁾ Estes doentes apresentam uma anemia hemolítica moderada (Hb: 6-8g/dL) com reticulocitose e a presença de células falciformes (drepanócitos) no esfregaço de sangue periférico⁽⁴⁾. O diagnóstico é feito através da eletroforese das hemoglobinas, focagem isoelétrica ou cromatografia líquida de alta pressão.⁽⁵⁾

Os efeitos sistémicos da hemólise, as alterações na adesão das células ao endotélio e a elevada atividade inflamatória promovem a morbilidade associada a esta doença, envolvendo vários órgãos, mas em particular os pulmões,⁽³⁾ dada também a afinidade das células falciformes para ocluírem as veias de menor calibre, especialmente em órgãos em que a circulação apresenta menor velocidade.⁽⁶⁾

Apesar do aumento da esperança média de vida para os indivíduos com doença de células falciformes, esta continua a ser reduzida: 48 anos para o sexo feminino e 42 anos para o sexo masculino.⁽³⁾ As complicações pulmonares representam uma causa major de morbilidade e mortalidade nesta doença,⁽⁷⁾ principalmente associadas à síndrome torácica aguda (STA) e à hipertensão pulmonar⁽¹⁾. A STA, uma crise vaso-oclusiva que afeta a vascularização pulmonar,⁽⁵⁾ representa a segunda causa de morte nestes doentes,⁽⁴⁾ estimando-se que 50% destas crianças terão um episódio antes dos dez anos de idade.^(1,3) A incidência é mais elevada em crianças entre os dois e os quatro anos e a recorrência é comum.⁽³⁾

O objetivo desta revisão é descrever as principais complicações respiratórias, agudas e crónicas, associadas à doença de células falciformes e quais as principais medidas preventivas e terapêuticas, passíveis de serem instituídas na idade pediátrica, com o objetivo de reduzir a morbilidade e mortalidade associadas às mesmas.

MÉTODOS

Para a realização da presente revisão, a pesquisa baseou-se na análise da literatura disponível, sem restrição das datas de publicação, apesar de ser atribuída maior importância a publicações mais recentes (a partir do ano 2010, inclusive), em relação ao tema em que incide.

A metodologia na procura de informações de literatura foi baseada num conjunto de bases de dados, nomeadamente: PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews, ELSEVIER – ScienceDirect, Blood Journal, Ata Pediátrica Portuguesa e Google académico.

Os termos utilizados para a realização desta pesquisa incluíram: “sickle cell disease epidemiology”, “sickle cell disease pediatrics”, “sickle cell disease children management”, “pulmonary complications of sickle cell disease”, “pulmonary problems in children with sickle cell disease”, “acute chest syndrome children”, “acute chest syndrome management guideline”, “pulmonary hypertension in children with sickle cell disease”, “sleep-related disorders in children with sickle cell disease”, “obstructive sleep apnea and sickle cell disease”, “adenotonsillectomy pediatric sickle cell disease”, “asthma in children with sickle cell disease”, “partial exchange transfusion pediatric sickle cell disease”. De modo a ampliar a pesquisa foram incluídos documentos que surgiam referenciados nos inicialmente utilizados (*cross-referencing*).

Foram ainda consultadas normas de orientação clínica, folhetos informativos e as recomendações disponíveis nos websites da Direção-Geral de Saúde, do INFARMED e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, respetivamente, e informações presentes nos seguintes livros de texto: Lições de Pediatria⁽⁴⁾, Protocolos de Urgência em Pediatria⁽⁸⁾ e *Nelson Essentials of Pediatrics*⁽⁵⁾.

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

As principais complicações respiratórias associadas à doença de células falciformes em idade pediátrica incluem entidades que afetam primariamente o pulmão e a perturbação respiratória do sono (**Tabela 1**). A síndrome torácica aguda e os processos infecciosos que afetam as vias respiratórias, em especial a pneumonia grave por microorganismos capsulados são complicações agudas.

Uma criança com DCF apresenta maior suscetibilidade a infeções graves a partir, em média, dos quatro meses de vida dado que, por essa altura, a disfunção esplénica decorrente dos fenómenos de vaso-oclusão, resulta na incapacidade de filtrar os microorganismos da corrente sanguínea.⁽⁵⁾ Esta disfunção evolui, na maioria das vezes, para enfarte esplénico aproximadamente entre os dois e quatro anos de idade.⁽⁵⁾ Assim, estes doentes são particularmente suscetíveis a infeções graves por microorganismos capsulados, especialmente o *Streptococcus pneumoniae*, que pode cursar com pneumonia severa.⁽⁵⁾

As complicações crónicas, por sua vez, caracterizam-se pela afetação do parênquima e vascularização pulmonar e incluem as alterações da função pulmonar, a asma, a sibilância recorrente e a hipertensão pulmonar. Será também abordada a perturbação respiratória obstrutiva do sono enquanto principal complicação extra-pulmonar.

Complicações Respiratórias da Doença de Células Falciformes	
Complicações Pulmonares	Complicações extra-pulmonares
<p>Agudas Síndrome Torácica Aguda Pneumonia</p> <p>Crónicas Hiperreatividade brônquica Alterações da Função Respiratória Hipertensão pulmonar</p>	<p>Perturbação respiratória obstrutiva do sono</p>

Tabela 1 - Complicações Respiratórias da Doença de Células Falciformes.

SÍNDROME TORÁCICA AGUDA

Epidemiologia

A síndrome torácica aguda é a causa de morte mais frequente em doentes com doença de células falciformes e a segunda causa mais frequente de hospitalização em crianças, faixa etária em que ocorre mais frequentemente.^(1,9)

Vance et al.⁽¹⁰⁾ demonstrou que, em crianças até aos quatro anos de idade, a maioria das crises vaso-oclusivas graves que requerem hospitalização ocorrem em menos de um ano após o primeiro episódio de STA.^(3,10) Sugere ainda que, qualquer que seja a idade, depois do primeiro episódio, existe uma janela crítica de suscetibilidade aumentada para novos episódios de crises vaso-oclusivas graves, com o pico de incidência nos primeiros seis meses, e que, crianças que sofram uma STA muito novas estão em maior risco de sofrer um novo episódio nos dois anos seguintes.⁽³⁾

A síndrome torácica aguda constitui o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doença pulmonar crónica associada à doença de células falciformes.⁽³⁾

Definição e manifestações clínicas

Uma das definições para a síndrome torácica aguda baseia-se no surgimento agudo de sinais e sintomas respiratórios, acompanhados por um novo infiltrado pulmonar visível em telerradiografia de tórax, consistente com consolidação alveolar.⁽¹⁾

As principais manifestações clínicas são dor torácica, tosse produtiva, dispneia, e, por vezes, febre.⁽³⁾ A febre e a tosse são mais comuns nas crianças mais novas, enquanto que a dor torácica, taquipneia e hemoptises são mais prevalentes com o aumento da idade.⁽³⁾ Se a STA for precipitada por uma embolização de gordura, os sinais e sintomas respiratórios serão precedidos por dor óssea.⁽³⁾ Estes doentes tendem a apresentar menor saturação de oxigénio e doença mais severa, podendo ainda apresentar sinais sistémicos como alterações do estado de consciência, trombocitopénia e petéquias.⁽³⁾

À auscultação pulmonar podem ser audíveis crepitações e sibilos⁽³⁾, com diminuição do murmúrio vesicular e macicez à percussão.⁽¹¹⁾ Na telerradiografia de tórax

pode ser visível um infiltrado pulmonar, que se localiza mais frequente nos lobos médio e inferior do que no superior.⁽³⁾

Constituem preditores de severidade clínica, o aumento da frequência respiratória, trombocitopenia significativa e doença multilobar.⁽³⁾

Etiologia e fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome torácica aguda está associada a um ciclo vicioso de enfarte pulmonar, inflamação e atelectasia, que conduzem a alterações de ventilação-perfusão, hipoxemia, e aumento agudo da pressão na artéria pulmonar e ventrículo direito.⁽¹²⁾

Os principais fatores de risco para desenvolvimento de STA incluem idade jovem⁽¹³⁾, níveis baixos de hemoglobina basal,⁽²⁾ maior concentração de HbS e menor de HbF, leucocitose, antecedentes pessoais de asma, fumar ou a exposição ao fumo do tabaco⁽¹³⁾, terapêutica com opióides e atelectasia pós-operatória⁽²⁾. O perfil hematológico tem impacto no risco de STA dado que a incidência dos episódios é inversamente proporcional à concentração de HbF e diretamente proporcional à contagem de leucócitos no sangue. Este aumento do risco deve-se à libertação de radicais livres, elastase, mediadores pró-inflamatórios e citocinas. As crianças que se apresentam com febre têm maior risco de sofrer um episódio se apresentarem uma concentração de neutrófilos superior a $9 \times 10^9/L$, valores de hemoglobina inferiores a 8.6 g/dL, tenham tido um episódio anterior, tenham infeção das vias aéreas superiores ou não tenham cumprido profilaxia antibiótica.⁽³⁾ Acredita-se também que, similarmente a uma crise de asma, depois de um episódio de STA, estas crianças mantenham uma inflamação das vias aéreas por um período que as predispõe à hiperreatividade brônquica e as torna mais suscetíveis a futuros episódios.⁽¹⁰⁾ É necessário ter em consideração que aproximadamente 50% dos STA ocorrem em doentes com DCF hospitalizados por outras causas, especialmente crises dolorosas, sendo assim importante que estas crianças sejam monitorizadas continuamente.⁽¹⁴⁾

A síndrome torácica aguda pode ser desencadeada por infeções bacterianas e virais, embolia pulmonar gorda decorrente de necrose medular óssea, hipoventilação e enfarte pulmonar.⁽¹⁵⁾

A infecção está implicada em, pelo menos, 30% dos episódios de STA em idade pediátrica, sendo a *Chlamydia pneumoniae* o agente mais frequente, seguida do *Mycoplasma pneumoniae* e do vírus sincicial respiratório,⁽³⁾ estando as infecções bacterianas associadas a doença grave.⁽¹⁴⁾ A incidência de infecção por *Streptococcus pneumoniae* tem vindo a diminuir à medida que aumenta a taxa de vacinação contra este agente.⁽¹⁴⁾ O parvovírus B19 associa-se a crise aplástica e a uma forma particularmente grave de STA,⁽³⁾ provavelmente devido à sua associação com enfarte/necrose da medula óssea e consequente embolização de gordura⁽¹⁴⁾. A variação sazonal da ocorrência destes episódios nas crianças pequenas reflete também o aumento das infecções virais durante os meses de inverno, época em que os episódios de STA podem ser mais frequentes.⁽³⁾ A gripe sazonal, especialmente a estirpe H1N1, pode associar-se a doença grave, pelo que as infecções pelo vírus influenza devem ser consideradas durante a época em que são mais comuns.⁽¹⁴⁾

Em aproximadamente 10% das crianças a STA é precipitada por embolização de gordura nos pulmões⁽³⁾, que pode estar ou não associada a infecção pulmonar.⁽¹²⁾ Durante uma crise de dor, com o enfarte e necrose da medula óssea (especialmente nos ossos da pélvis e fémur), ocorre libertação de gordura, células e até pequenos fragmentos ósseos na corrente sanguínea que embolizam nos pulmões.^(12,13) Este embolo é metabolizado na vasculatura pulmonar em ácidos gordos livres, incluindo a fosfolipase secretória pulmonar A2 que irá promover inflamação alveolar e lesão endotelial,⁽¹²⁾ conduzindo a hipoxemia.⁽¹³⁾

Abordagem e terapêutica

O diagnóstico da síndrome torácica aguda é clínico, não se devendo por isso aguardar por uma telerradiografia de tórax suspeita para instituir terapêutica, uma vez que estas alterações podem surgir só algum tempo depois das manifestações clínicas. Assim, todas as crianças com diagnóstico de STA devem ser internadas para terapêutica e monitorização⁽¹⁴⁾, constituindo preditores de severidade clínica o aumento da frequência respiratória, trombocitopenia significativa e doença multilobar.⁽³⁾

Devem ser realizados testes virais rápidos para os vírus sincicial respiratório e influenza, de acordo com a época sazonal. As crianças que apresentam leucocitose ou febre elevadas, especialmente aquelas que não estão imunizadas ou não realizaram

antibioterapia profilática com penicilina, devem ser suspeitas de infecção por *S.pneumoniae*.⁽¹⁴⁾

Deve monitorizar-se a saturação periférica de oxigénio e deve ser instituído oxigénio suplementar em caso de hipoxemia.⁽¹⁴⁾ As indicações para escalar no suporte respiratório são envolvimento pulmonar extenso, indicado pelo aumento da hipoxia, da dispneia e acidemia, sendo que a ventilação não invasiva tem demonstrado melhorar a oxigenação, mas pode ser mal tolerada.⁽³⁾

Deve ser instituída hidratação para as necessidades, para evitar um agravamento da função pulmonar por extravasamento vascular.^(3,14) Estes doentes apresentam risco de edema pulmonar, especialmente se a hidratação for agressiva, ou em doentes submetidos a transfusão eritrocitária.⁽¹⁴⁾

A analgesia deve ser administrada para controlo da dor, mas com precaução, uma vez que os opióides podem provocar depressão do centro respiratório e consequente hipoventilação.⁽³⁾ Assim, na administração de opióides em doentes com dor torácica ou lombar, é necessário um equilíbrio entre a dose necessária para promover a analgesia e consequente controlo respiratório e, ao mesmo tempo, não provocar depressão respiratória. Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como o ceterolac, constituem uma alternativa aos opióides uma vez que promovem analgesia equiparada mas sem depressão do centro respiratório.⁽¹⁴⁾ No entanto, este medicamento só tem indicação para utilização acima dos dezasseis anos, dada a inexistência de estudos de eficácia e segurança em crianças e adolescentes⁽¹⁶⁾ e durante um máximo de cinco dias.⁽¹⁴⁾ O bloqueio dos nervos intercostais com um anestésico local de longa ação pode aliviar a dor torácica devido aos enfartes nas costelas e diminuir a quantidade de analgesia sistémica necessária.⁽³⁾

Em caso de suspeita de infecção por H1N1 deve ser iniciada terapêutica antiviral com oseltamivir, idealmente até 48h após o início dos sintomas.⁽¹⁴⁾ Perante uma provável infecção bacteriana, deve ser instituída antibioticoterapia de largo espectro, incluindo macrólidos ou quinolonas para cobrir os agentes atípicos.^(3,14)

Se evidência de sibilos⁽³⁾ ou história prévia de hiperreatividade brônquica,⁽⁸⁾ estes doentes podem beneficiar da administração de broncodilatador.⁽³⁾ Em crianças com doença de células falciformes e diagnóstico de asma, mesmo na ausência de sibilos, pode

ser administrado, pelo menos de quatro em quatro horas, de forma preventiva e para não agravar o quadro.⁽¹⁴⁾ A utilização de broncodilatador não deve ser feita de forma rotineira como terapêutica adjuvante do STA, mas apenas nestes casos específicos.⁽¹⁴⁾

A administração de dexametasona a crianças com STA moderadas a severas, resulta numa redução de 40% no tempo de internamento, redução do tempo com oxigénio suplementar e menor necessidade de analgesia.^(3,9) No entanto, esta terapêutica associa-se também a um aumento da taxa de readmissão, maioritariamente em 72h e por crises dolorosas.⁽¹⁴⁾ Assim, a corticoterapia deve ser instituída com precaução nestes doentes, sendo que as transfusões de concentrado eritrocitário em concomitância podem diminuir o risco de complicações.⁽¹⁷⁾

As transfusões simples, indicadas em doentes com anemia severa,⁽³⁾ diminuem a fração de hemoglobina S e aumentam a concentração de oxigénio tecidual disponível,⁽³⁾ no entanto não são isentas de riscos dado que contribuem para um aumento do hematócrito e da ferritina. O consequente aumento da viscosidade sanguínea pode levar a uma diminuição do fluxo sanguíneo, aumentando o risco de interação entre o eritrócito e o endotélio, favorecendo assim a desoxigenação e a falciformização.⁽²⁾ A exsanguíneo-transfusão ou transfusão permuta parcial (TPP) de eritrócitos proporciona o mesmo efeito na capacidade de transporte de oxigénio, sem aumentar a viscosidade sanguínea, sendo que durante este procedimento as células falciformes são substituídas por eritrócitos normais.⁽²⁾ Tem eficácia demonstrada no tratamento da síndrome torácica aguda e está recomendada na síndrome torácica aguda grave, ou quando existe rápida progressão da STA com hipoxemia grave (saturação periférica de oxigénio inferior a 90% apesar de oxigenoterapia otimizada), agravamento da dificuldade respiratória, infiltrados pulmonares progressivos associados ou diminuição da concentração de hemoglobina apesar de transfusão simples de concentrado eritrocitário,⁽²⁾ e em crianças que não apresentem uma anemia severa e que por isso não iriam tolerar uma transfusão simples.^(3,14)

Prevenção e prognóstico

Dado o número de episódios de STA associados a infeção, estas crianças devem realizar, até aos cinco anos de idade, profilaxia com amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico ou claritromicina.⁽⁴⁾ De acordo com as recomendações da Sociedade Portuguesa de Pediatria e a Direção Geral da Saúde devem ainda, para além do Programa

Nacional de Vacinação, realizar anualmente a vacina da gripe a partir dos seis meses de idade, a vacina polissacarida 23-valente (VPP23) a partir dos dois anos de idade e as vacinas contra *Neisseria meningitidis* do grupo B e dos grupos ACWY.^(18,19,20)

De modo a prevenir a síndrome torácica aguda no pós-operatório, dado o maior risco de complicações peri-operatórias,⁽⁸⁾ é recomendado nestes doentes suporte transfusional antes de uma cirurgia *major* que envolva anestesia geral.⁽¹²⁾

Crianças hospitalizadas por crises dolorosas, sem sintomas respiratórios associados, devem realizar espirometria de incentivo⁽³⁾ dado que esta medida se associa a uma diminuição do risco de desenvolverem STA subsequente.^(3,9)

Um episódio de síndrome torácica aguda, em qualquer idade, deve levar o médico assistente a considerar instituir terapêutica com hidroxiureia,^(10,12) principalmente nas crianças com menos de quatro anos dado que, a maioria serão re-hospitalizadas em menos de um ano por crises vaso-oclusivas graves. Deve ainda ser feito um esforço por cumprir todas as medidas preventivas.⁽¹⁰⁾ A hidroxiureia, um inibidor da ribonuclease redutase, bloqueia a síntese do ADN levando à supressão da medula óssea e aumento da concentração de hemoglobina fetal,⁽³⁾ diminui a concentração de leucócitos, o que tem um efeito positivo na diminuição da inflamação endotelial e da vaso-oclusão,⁽¹²⁾ e é um dador de óxido nítrico, reduzindo assim a adesão das células falciformes ao endotélio. No entanto, está associada a citopénias e os doentes têm de ser monitorizados, principalmente no início da terapêutica.⁽³⁾

A terapêutica transfusional pode constituir uma alternativa à hidroxiureia ao prevenir a falciformização, e consequentemente os episódios de vaso-oclusão, através do aumento dos níveis de hemoglobina, com melhoria da anemia e redução da percentagem de eritrócitos circulantes com concentrações intracelulares elevadas de hemoglobina S, aumentando a oxigenação celular.⁽²⁾ A terapêutica transfusional crónica pode ter também indicação nas crianças com síndromes torácicas agudos recorrentes (dois ou mais no período de dois anos) que não respondam à terapêutica com hidroxiureia.^(12,14) No entanto, as transfusões crónicas têm morbilidade associada devido à potencial hemossiderose transfusional, aloimunização,^(2,12) e risco de transmissão de infeções, pelo que pode não ser a melhor opção a longo prazo.⁽¹²⁾ A exsanguíneo-transfusão tem algumas vantagens em relação à transfusão simples, nomeadamente permitir uma maior estabilidade no

hematócrito e hemoglobina basais e estar associada a um menor risco de sobrecarga hídrica e de ferro, facto que se torna importante nos regimes transfusionais crónicos.⁽²⁾

ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR

As alterações da função pulmonar precedem a morbidade evidente associada à doença de células falciformes, sendo mais prevalentes em crianças com fenótipos mais severos como HbSS.⁽²¹⁾ Ao contrário do que acontece com os adultos com DCF, em que as alterações respiratórias restritivas são as mais prevalentes, estando presentes em cerca de 74%, nas crianças a obstrução das vias respiratórias inferiores é bastante mais comum.⁽³⁾ Esta afeta entre 13%-35% das crianças e adolescentes com DCF,⁽⁶⁾ podendo correlacionar-se com o diagnóstico de asma ou com a circulação pulmonar hiperdinâmica decorrente do débito cardíaco elevado secundário à anemia crónica.⁽³⁾ Também a terapêutica transfusional pode promover um aumento agudo da obstrução.⁽³⁾

As crianças com DCF apresentam um declínio progressivo da função pulmonar durante o seu crescimento.⁽²²⁾ A velocidade a que estas alterações ocorrem é semelhante à observada em crianças com fibrose quística (2-3%/ano) e significativamente superior à observada em crianças com asma, sem doença de células falciformes (0-0,88%/ano).⁽²²⁾ Sabe-se também que a taxa de deterioração da função pulmonar é superior em crianças mais jovens, em quem a síndrome torácica aguda é mais comum, e que esta está associada a maior risco de desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crónica, doença pulmonar restritiva e mortalidade precoce.⁽³⁾ A seguir à idade, o genótipo do indivíduo é a variável que mais condiciona a taxa de deterioração uma vez que, os indivíduos homozigóticos para a HbS, sofrem um declínio da função pulmonar mais rápido e consequentemente apresentam maior risco de desenvolver doença grave.⁽²²⁾

Os testes de avaliação da função respiratória, como a espirometria, são dependentes do doente e só devem ser realizados quando as crianças se encontram estáveis, isto é, pelo menos duas semanas depois da alta hospitalar após uma crise vaso-oclusiva ou outra complicação.⁽²¹⁾ Os benefícios de realizar espirometria de rotina não são claros nestes doentes, por isso a necessidade de realização do exame deve ser avaliada tendo em conta que um valor de FEV1 diminuído está associado a um aumento do risco de hipertensão pulmonar e morte.⁽⁶⁾ Assim, a espirometria poderá ajudar a identificar as crianças acima dos cinco anos que estão a sofrer um declínio da função pulmonar e beneficiariam de ser encaminhados para uma consulta de pneumologia.⁽⁶⁾

Num estudo transversal com 70 crianças e adolescentes com DCF, entre os oito e os quinze anos de idade, que foram submetidos a espirometria para avaliação da função pulmonar e ao *six-minute walk test* (distância percorrida em seis minutos com medição da saturação periférica de oxigénio antes, durante e depois do teste) para avaliação da sua capacidade funcional, concluiu-se que 23,4% do grupo apresentou alterações da função pulmonar, mais frequentemente com padrão restritivo e, que as crianças com alterações restritivas apresentam um valor mais baixo, de base, de saturação periférica de oxigénio.⁽²³⁾ Este estudo mostrou também que a hipoxemia é comum nesta população, com mais de metade do grupo estudado a apresentar valores inferiores a 95% de saturação periférica de oxigénio antes do *six-minute walk test* e uma diminuição superior a 3%, relativa ao seu valor de base, durante o mesmo.⁽²³⁾

As alterações da função pulmonar podem constituir o marcador mais precoce da doença pulmonar associada à doença de células falciformes.^(22,23) Esta é uma patologia progressiva associada a hipoxemia, doença pulmonar restritiva, *cor pulmonale*, e evidência de fibrose intersticial difusa na telerradiografia de tórax.⁽³⁾

HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA

A hiperreatividade brônquica é frequente na DCF, sendo difícil fazer o diagnóstico diferencial com asma.^(1,7)

A asma é uma patologia crónica e inflamatória que se caracteriza por hiperreatividade das vias aéreas superiores e episódios recorrentes de obstrução brônquica, sendo o seu diagnóstico clínico suportado por alterações nas provas de função respiratória, história pessoal ou familiar de atopia e/ou alterações laboratoriais.⁽¹⁾ Em crianças com doença de células falciformes o diagnóstico poderá não ser tão linear, uma vez que a presença de sibilância pode não estar necessariamente relacionada com um diagnóstico de asma, mas sim com alterações respiratórias obstrutivas, particularmente prevalentes nestas crianças.⁽¹⁾

Knight-Madden, Forrester, Lewis, et al.⁽⁷⁾ mostraram que a asma e a hiperreatividade brônquica^(1,7) são mais comuns em crianças com DCF do que em outras da mesma etnia e idade similar, no entanto a prevalência da hiperreatividade brônquica nesta população parece ser independente do diagnóstico de asma e está associada a níveis elevados de IgE e LDH séricos, sendo este último um dos marcadores laboratoriais de hemólise, relacionado diretamente com a severidade da doença de base.⁽¹⁾ Sabe-se que tanto a asma como a DCF podem causar inflamação pulmonar mas, quando coexistem, a inflamação é aditiva e mais severa.⁽¹⁾ Uma vez que a atopia é mais prevalente em crianças com STA recorrentes, é possível especular que o diagnóstico de asma atópica também esteja associada a uma maior recorrência destes episódios.⁽⁷⁾ Pode ser explicado pelo facto de, durante as exacerbações de asma, a broncoconstrição e as alterações da ventilação-perfusão provocarem áreas localizadas de hipoxia e acidose que, por sua vez, conduzem a um desvio na curva de dissociação de oxigénio para a direita, promovendo a falciformização e predispondo a ocorrência da síndrome torácica aguda.⁽⁷⁾

É importante conseguir diferenciar o doente que tem sibilância associada ao diagnóstico de asma daquele que tem sibilância devido à doença de base dado que afeta também a terapêutica a instituir. Por exemplo, enquanto que a corticoterapia sistémica pode ser necessária para o controlo de uma exacerbação de asma, pode também provocar um agravamento de uma crise dolorosa num doente que tem sibilância secundária à inflamação provocada pela doença de base.⁽¹⁾ Alguns dos fatores de risco para sibilância

recorrente em doentes com DCF são idênticos aos para o desenvolvimento de asma, como infeções respiratórias altas de repetição, exposição ativa ou passiva ao fumo do tabaco, produção excessiva de mediadores inflamatórios como leucotrienos, carência de vitamina D e exposição ao acetaminofeno no início de vida.⁽¹⁾ No entanto, a sibilância recorrente ocorre maioritariamente em indivíduos sem história familiar ou pessoal de atopia, ao contrário da asma que é geralmente o culminar da marcha alérgica.⁽¹⁾ Outra das diferenças entre estas patologias é o facto de que nas exacerbações da asma ocorre tipicamente aumento do óxido nítrico expirado enquanto que na inflamação pulmonar decorrente da doença de células falciformes ocorre uma diminuição do óxido nítrico, pelo facto de este formar complexos com a hemoglobina intravascular livre.⁽¹⁾ Os doentes com sibilância recorrente recorrem mais à urgência por crises dolorosas e episódios de síndrome torácica agudo, enquanto que aqueles com asma recorrem apenas por crises dolorosas, sugerindo também que são duas patologias distintas.⁽¹⁾ Apesar das diferenças entre as duas entidades, tanto os doentes com diagnóstico de asma como aqueles que têm sibilância recorrente associada à DCF, quando comparados com indivíduos com a mesma doença de base mas sem nenhuma destas co-morbilidades, têm pior prognóstico e maior risco para complicações como a síndrome torácica aguda, acidentes vasculares cerebrais e crises dolorosas.⁽¹⁾

Estabelecer o diagnóstico diferencial entre exacerbação de asma e síndrome torácica aguda é clinicamente desafiante, pois ambas as entidades apresentam sintomatologia semelhante, como a sibilância e a tosse, e os achados radiológicos podem corresponder a atelectasia ou um infiltrado em ambas.^(1,21) Nas crianças com DCF, a tosse, a dor torácica e o cansaço são maioritariamente interpretadas como sinal de infeção ou de crise dolorosa, respetivamente e assim, se não existir suspeição clínica de exacerbação de asma nestes casos, o atraso na terapêutica dirigida, pode resultar no agravamento da mesma.⁽²¹⁾

HIPERTENSÃO PULMONAR

Epidemiologia

A prevalência de hipertensão pulmonar em crianças com DCF com menos de dez anos é inferior a 10%, mas aumenta para 30% entre os dezanove e os vinte anos de idade, valor semelhante ao da prevalência desta patologia em adultos.⁽²⁴⁾ Assim, apesar de ser a complicação mais comum em adultos,⁽¹²⁾ constituindo um dos mais fortes preditores de morbidade e mortalidade,⁽²⁴⁾ na idade pediátrica é mais prevalente no fim da adolescência.⁽¹²⁾

Etiologia e fisiopatologia

O desenvolvimento de hipertensão pulmonar na doença de células falciformes baseia-se na progressiva obliteração da vasculatura pulmonar. As possíveis causas para o desenvolvimento desta complicação incluem o *remodeling* vascular irreversível associado à hipoxia crónica, episódios de tromboembolismo pulmonar recorrentes, vasculopatia associada à doença de base e lesões pulmonares residuais em consequência de STA de repetição.⁽³⁾

O principal mecanismo fisiopatológico que contribui para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar nesta população é a hemólise crónica que conduz a alterações como a desregulação do metabolismo do óxido nítrico, lesão endotelial, vasoconstrição, inflamação, hipercoagulabilidade e libertação de radicais livres.⁽²⁴⁾ A desregulação do metabolismo do óxido nítrico, por sua vez, resulta em vasoconstrição crónica, diminuição da inibição da proliferação do endotélio e agregação plaquetária.⁽²⁴⁾

Outro mecanismo implicado, no desenvolvimento de hipertensão pulmonar pós-capilar, é a disfunção ventricular esquerda que conduz a hipertensão pulmonar venosa. No entanto, ao contrário do que acontece na cardiomiopatia restritiva clássica, na DCF o aumento do ventrículo esquerdo deve-se à circulação hiperdinâmica, consequência da anemia crónica. A etiologia restritiva não se encontra completamente esclarecida, mas existe alguma evidência que a relaciona com a fibrose do miocárdio que acontece na DCF devido à desregulação das vias pró-fibróticas e à deposição de ferro. Fatores genéticos também contribuem para esta patologia, nomeadamente polimorfismos na endotelina-1,

TGF-beta, e outros genes relacionados com a função vascular e o mecanismo do óxido nítrico.⁽²⁴⁾

Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns de hipertensão pulmonar incluem fadiga, dispneia associada ao exercício físico, tonturas, síncope, dor torácica e palpitações.⁽²⁴⁾ São difíceis de distinguir da sintomatologia secundária à anemia, crises vaso-oclusivas e outras complicações associadas à doença de base, comuns nestas crianças.⁽²⁴⁾

Ao exame objetivo as alterações podem incluir, na auscultação cardíaca, um S2 hiperfonético derivado da elevada pressão média na artéria pulmonar, bem como um sopro holossistólico devido à regurgitação tricúspide.⁽²⁴⁾ Podem ainda estar presentes sinais como distensão venosa jugular, edema e hepatomegália.⁽²⁴⁾ Na telerradiografia de tórax pode ser visível cardiomegália e proeminência da vasculatura pulmonar proximal com diminuição da vascularização periférica.⁽²⁴⁾ O eletrocardiograma pode revelar um desvio do eixo para a direita, evidência de hipertrofia ventricular direita e evidência de dilatação ventricular esquerda, o que pode mascarar as alterações à direita.⁽²⁴⁾

Na maioria dos casos, as crianças não apresentam sintomatologia e muitos destes sinais podem estar ausentes, tornando-se ainda mais importante a realização do ecocardiograma.⁽²⁴⁾ Este deve ser ainda realizado em todos os doentes admitidos na unidade de cuidados intensivos com STA.⁽¹²⁾

Diagnóstico

O diagnóstico de hipertensão pulmonar apenas pode ser confirmado através da realização de cateterismo cardíaco, mas a medição da velocidade de regurgitação da válvula tricúspide no ecocardiograma, é utilizada frequentemente como uma ferramenta de rastreio não invasivo para estimar a pressão média na artéria pulmonar.⁽²⁴⁾ Na criança, valores elevados de LDH, bilirrubina e reticulócitos, diminuição da concentração de hemoglobina e do hematócrito, bem como hipoxia noturna e perturbação respiratória obstrutiva do sono estão associadas ao aumento da velocidade de regurgitação da válvula tricúspide, cuja prevalência aumenta com a idade.⁽²⁴⁾

A hipertensão pulmonar associada à doença de células falciformes pode ser dividida em duas grandes categorias: pré e pós-capilar. A pré-capilar, ou hipertensão

pulmonar arterial, é definida por uma pressão média na artéria pulmonar igual ou superior a 25 mmHg, com uma pressão de encravamento média, ou pressão no ventrículo esquerdo no fim da diástole, inferiores ou iguais a 15 mmHg.⁽²⁴⁾ Associa-se também a uma elevada resistência vascular pulmonar, devendo ter-se em consideração que, nestes doentes, o valor de base da resistência dos capilares pulmonares é mais baixo, comparativamente com o da população em geral, dado o débito cardíaco elevado, consequência da anemia crónica, e da maior viscosidade sanguínea.⁽²⁴⁾ Na criança o valor da resistência vascular pulmonar relaciona-se diretamente com a área corporal e, um valor igual ou superior a três unidades Wood é geralmente considerado elevado.⁽²⁴⁾

A hipertensão pulmonar pós-capilar ou hipertensão venosa pulmonar define-se como uma pressão média na artéria pulmonar superior ou igual a 25mmHg e uma pressão de encravamento média, ou pressão no ventrículo esquerdo no fim da diástole, superior ou igual a 15mmHg, sem aumento da resistência vascular pulmonar.⁽²⁴⁾

Em crianças não são frequentemente realizados testes invasivos hemodinâmicos, sendo a hipertensão pulmonar diagnosticada com base no valor da velocidade de regurgitação da válvula tricúspide obtido através de ecocardiograma. Este é um valor estimado do gradiente de pressão entre o ventrículo direito e a aurícula direita durante a sístole e associa-se a elevada pressão média na artéria pulmonar se for maior ou igual a 2,5m/s (25mmHg).⁽²⁴⁾

O conhecimento crescente das implicações das evidências ecocardiográficas no prognóstico destes doentes tem conduzido ao desenvolvimento de diretrizes que recomendam iniciar o rastreio ainda na idade pediátrica.⁽²⁴⁾ Assim, as diretrizes da *American Heart Association* em conjunto com a *American Thoracic Society* recomendam que o rastreio ecocardiográfico tenha início aos oito anos de idade, ou mais cedo, em crianças com doença de células falciformes que apresentem sintomas cardiorrespiratórios frequentes.⁽²⁴⁾ Este rastreio deve ser realizado em doentes estáveis, ou seja, pelo menos quatro semanas após hospitalização por síndrome torácica aguda e duas semanas após uma crise dolorosa ou transfusão sanguínea.⁽²⁴⁾ Os casos com evidência de hipertensão pulmonar no ecocardiograma devem ser submetidos a uma avaliação cardiopulmonar, que inclua a realização de polissonografia, testes de função pulmonar, avaliação de doença tromboembólica e necessidade de oxigenação, com o objetivo de identificar fatores predisponentes.⁽²⁴⁾

Tratamento

As duas vias de tratamento da hipertensão pulmonar em indivíduos com doença de células falciformes são: terapêutica dirigida à doença de base, com foco na hemólise crônica e lesão vascular, e dirigida à hipertensão pulmonar.^(24,25) A primeira pode incluir o tratamento com hidroxiureia ou a terapêutica transfusional^(24,25) e estas podem ser consideradas em casos em que a velocidade de regurgitação da válvula tricúspide seja $\geq 2,5\text{m/s}$ e com base nos fatores de risco do doente em causa, como a frequência de crises vaso-oclusivas, a gravidade do processo hemolítico e história ou risco de acidente vascular cerebral.⁽²⁵⁾ No entanto, na idade pediátrica, não existe evidência de que o tratamento com hidroxiureia previna ou atue diretamente na hipertensão pulmonar.⁽²⁴⁾ A terapêutica dirigida à hipertensão pulmonar pode incluir antagonistas dos recetores da endotelina ou análogos da prostaciclina⁽²⁴⁾, no entanto não é recomendada a sua utilização em doentes sem diagnóstico confirmado por cateterismo.⁽²⁵⁾ Nos casos confirmados pode ser utilizada com precaução, sendo a primeira linha a medicação oral e a classe terapêutica deve basear-se em cada caso e na experiência do profissional.⁽²⁵⁾

A utilização de anticoagulantes nestes doentes, que permanece controversa dada a falta de evidência, não está recomendada por rotina em crianças e adolescentes sem diagnóstico de hipertensão pulmonar confirmado por cateterismo.⁽²⁵⁾

Outra terapêutica possível é a transfusão de células estaminais que pode proteger estes doentes de desenvolverem esta patologia, bem como reduzir a velocidade de regurgitação da válvula tricúspide no ecocardiograma.⁽²⁴⁾ Assim, é necessária mais evidência para que possam ser delineadas recomendações específicas para o tratamento destes doentes.⁽²⁴⁾

PERTURBAÇÃO RESPIRATÓRIA OBSTRUTIVA DO SONO

As crianças com DCF têm risco aumentado para desenvolver perturbações do sono quando comparadas com crianças saudáveis e, dentro destas, a perturbação respiratória obstrutiva do sono é a mais frequentemente observada.⁽²⁶⁾ Corresponde à alteração da respiração durante o sono, que se pode dever à alteração dos padrões de ventilação ou da quantidade de fluxo aéreo e inclui a roncopatia, a hipoventilação, a resistência aumentada das vias aéreas superiores e a apneia obstrutiva do sono (AOS).⁽²⁶⁾ Esta última tem uma prevalência de 30% a 70% em crianças com doença de células falciformes.⁽²⁷⁾ A apneia obstrutiva do sono resulta do colapso das vias aéreas superiores com consequente restrição da ventilação e episódios recorrentes de cessação total (apneias) ou parcial (hipopneias) do fluxo aéreo oronasal, o que provoca hipoxia, fragmentação do sono, hipercapnia e alterações neurocognitivas e metabólicas.⁽²⁶⁾

A hipertrofia das amígdalas e adenóides representa o principal fator de risco para o desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono na infância.⁽²⁸⁾ Nas crianças com DCF este também é um importante fator de risco comum,^(26,29) consequência das frequentes infeções respiratórias devido, em parte, à asplenia funcional,⁽²⁶⁾ e inflamação das vias aéreas superiores.⁽²⁹⁾ Pode dever-se ainda ao aumento compensatório por parte do tecido linfático.⁽²⁶⁾ A doença de células falciformes e a apneia obstrutiva do sono parecem ter causalidade mútua, uma vez que a inflamação e infeção inerentes à doença de base aumentam o risco de aparecimento da AOS e esta tem impacto na imunidade e inflamação, dois dos contribuintes para o desencadeamento de complicações agudas da DCF.⁽²³⁾

A perturbação respiratória obstrutiva do sono contribui para o aumento do risco de alterações comportamentais, dificuldades na aprendizagem, hipertensão pulmonar, enurese, atraso no crescimento^(26,29) e complicações cardiovasculares.⁽²⁹⁾ Esta entidade contribui para a morbilidade da doença de base, nomeadamente através do aumento da frequência das crises vaso-oclusivas,⁽²⁷⁾ consequência em parte do seu impacto na agregação plaquetária,⁽²⁹⁾ e da diminuição da oxigenação noturna.⁽³⁰⁾

A dessaturação noturna da oxihemoglobina tem uma prevalência superior a 40% em crianças e adolescentes com DCF,⁽³¹⁾ sendo um dos mecanismos causais propostos a apneia obstrutiva do sono.^(11,31) Tanto a perturbação respiratória obstrutiva do sono como

a dessaturação noturna da oxiemoglobina estão associadas à elevação das velocidades no doppler transcraniano, um conhecido fator de risco para acidente vascular cerebral na DCF.⁽³⁰⁾ A hipoxemia noturna persistente e/ou intermitente, decorrente dos períodos de obstrução respiratória, por induzir a falciformização dos eritrócitos⁽²⁸⁾, constitui um fator de risco para crises vaso-oclusivas e disfunção pulmonar progressiva, podendo também contribuir para eventos cerebrovasculares e atraso neurocognitivo.⁽²⁷⁾ Em particular, a hipoxia intermitente que resulta de um ciclo de hipoxia e reoxigenação, ativa os mecanismos envolvidos nas crises vaso-oclusivas, em que o stress oxidativo diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, e predispõe para estes fenómenos na vasculatura pulmonar. As crianças que apresentam hipoxemia noturna inferior a 96% têm risco aumentado de complicações neurológicas⁽²⁹⁾ como convulsões, AIT e AVC.⁽³⁰⁾ Assim, torna-se importante diminuir a frequência de hipoxemia noturna intermitente de maneira a reduzir a comorbilidade associada nestes doentes.⁽²⁷⁾

O diagnóstico de perturbação respiratória obstrutiva do sono pode ser então considerado um preditor de quais as crianças que se encontram em maior risco de sofrer complicações severas.⁽²⁹⁾

O *gold standard* para o diagnóstico desta patologia é a polissonografia noturna.⁽²⁶⁾ Apesar de este não ser um exame de rotina⁽³¹⁾ e da apneia obstrutiva do sono ser mais frequentemente diagnosticada em crianças em idade escolar, os profissionais de saúde devem permanecer alerta para todas as faixas etárias pediátricas, questionando as famílias⁽²⁹⁾ sobre a qualidade do sono destas crianças para poderem identificar padrões e ajudar os pais a intervirem preventiva e precocemente.⁽²⁶⁾ A realização de polissonografia está recomendada quando são reportados sintomas ou sinais suspeitos como ressonar, *gasping*, períodos de apneia noturna e sonolência diurna excessiva.^(28,31)

A adenoidectomia e/ou amigdalectomia constituem a terapêutica de eleição da AOS na idade pediátrica, bem como nas crianças com DCF, associando-se a diminuição do risco para as complicações anteriormente referidas.^(32,28) A cirurgia nesta população promove uma redução significativa de recurso ao hospital devido a AOS e isquémia cerebrovascular, mas não parece ter influência na frequência de crises dolorosas ou da síndrome torácica aguda.⁽³²⁾ *Roger et al.*⁽²⁸⁾ demonstraram que a realização de amigdalectomia e adenoidectomia nestas crianças se associa a melhoria da AOS, com diminuição do número de apneias, no entanto em oito em cada dez crianças submetidas a

esta cirurgia, a AOS permanece ou recorre.⁽²⁸⁾ A cirurgia não é inofensiva uma vez que estas crianças têm um risco mais elevado de complicações pós-operatórias, incluindo febre, atelectasia, pneumonia e crise vaso-oclusiva, aumentando este risco com a idade.⁽³²⁾ Assim, mesmo com monitorização contínua e medidas preventivas adequadas (transfusões prévias de concentrado eritrocitário, hidratação e internamento pré-operatório entre três a cinco dias), aproximadamente 25% a 30% dos doentes irão desenvolver uma complicação pós-operatória.⁽³²⁾

Como nas crianças sem DCF, a utilização de ventilação não invasiva de pressão positiva (CPAP) durante o sono pode ser considerada em crianças cuja apneia obstrutiva do sono não foi reversível após a cirurgia.⁽³¹⁾ Existe pouca evidência disponível relativamente à oxigenoterapia na DCF e esta aplica-se a curtos períodos de tempo, como no controlo das crises vaso-oclusivas.⁽³³⁾ As duas principais preocupações na utilização de oxigenoterapia noturna nestes doentes são a supressão da eritropoiese e o fenómeno de *rebound* que foram associados à administração de oxigénio a pressões elevadas durante vários dias.⁽³³⁾

Deve considerar-se também a prevenção através do tratamento com hidroxiureia.⁽²⁹⁾ Esta associa-se a um aumento da saturação periférica de oxigénio noturna e diurna, apesar de não mostrar qualquer impacto na incidência da apneia obstrutiva do sono ou na severidade do índice de apneia-hipoapneia.⁽²⁷⁾

CONCLUSÃO

Nas crianças com doença de células falciformes as complicações respiratórias são frequentes e determinantes de elevada morbidade e mortalidade. É importante identificar os fatores de risco que podem condicionar o normal desenvolvimento da função pulmonar, de maneira a ser possível fazer uma estratificação e delinear a melhor estratégia para atrasar ou interromper o processo. Os efeitos das complicações agudas na função pulmonar e as sequelas na vasculatura pulmonar associadas ao processo de hemólise, que conduzem a vasoconstrição crónica e *remodeling* vascular, quando detetados precocemente podem ser reversíveis, tornando assim essencial a sua identificação e intervenção precoces. As investigações futuras devem centrar-se em delinear diretrizes que incluam métodos de rastreio não invasivos e ajudem os profissionais de saúde a identificar as crianças em maior risco, de modo a diminuir a mortalidade associada a estas complicações.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Dr.^a Rosário Ferreira pela compreensão, disponibilidade e amabilidade em aceitar orientar-me, bem como, por me ter inculido o interesse pela área da pediatria. À minha família, namorado e amigos de sempre por todo o apoio e, ao meu avô, que deveria cá estar para assistir ao fim do percurso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knight-Madden J, Greenough A. Acute pulmonary complications of sickle cell disease. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):13–16. doi:10.1016/j.prrv.2013.10.005
2. Escobar C, Moniz M, Mascarenhas I, et al. Transfusão Permuta Parcial no Tratamento de Complicações Agudas na Drepanocitose Partial Exchange Transfusion in Treatment of Acute Complications of Sickle-Cell Disease. *Acta Pediátrica Port*. 2015;46(3):205–210. [http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1577/1/Acta Pediatr Port 2015%2C 46%2C p 205-10.pdf](http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1577/1/Acta%20Pediatr%20Port%202015%2C%2046%2C%20p%20205-210.pdf)
3. Greenough A, Knight-Madden J. 62 - The Lung in Sickle Cell Disease. Em: *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Ninth Edit. Elsevier Inc.; 2019:903-908.e2. doi:10.1016/B978-0-323-44887-1.00062-6
4. Oliveira, G., & Saraiva, J. (2017). *Lições de Pediatria* (1ª ed.). Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra.
5. Marcdante, K., & Kliegman, R. (2014). *Nelson Essentials of Pediatrics* (7th ed.). ELSEVIER.
6. Sadreameli SC, Alade RO, Mogayzel PJ, McGrath-Morrow S, Strouse JJ. Asthma Screening in Pediatric Sickle Cell Disease: A Clinic-Based Program Using Questionnaires and Spirometry. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol*. 2017;30(4):232–238. doi:10.1089/ped.2017.0776
7. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax*. 2005;60(3):206–210. doi:10.1136/thx.2004.029165
8. Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria. (2019). *Protocolos de urgência em pediatria* (4ª ed.). (A. L. Gomes, C. Camilo, F. Abecasis, J. Albuquerque, G. J. Marques, M. Vieira, . . . M. Correia, Edits.) Lisboa: ACSM.
9. Ahmad FA, MacIas CG, Allen JY. The use of incentive spirometry in pediatric patients with sickle cell disease to reduce the incidence of acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(6):415–420. doi:10.1097/MPH.0b013e31821ed4ce
10. Vance LD, Rodeghier M, Cohen RT, et al. Increased risk of severe vaso-occlusive episodes after initial acute chest syndrome in children with sickle cell anemia less than 4 years old: Sleep and asthma cohort. *Am J Hematol*. 2015;90(5):371–375. doi:10.1002/ajh.23959
11. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 2003;79(933):384–390. doi:10.1136/pmj.79.933.384
12. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Allergy, Immunol Pulmonol*. 2017;30(4):191–201. doi:10.1089/ped.2017.0814
13. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1154–1165. doi:10.1164/rccm.201111-

14. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood*. 2011;117(20):5297–5305. doi:10.1182/blood-2010-11-261834
15. Sobota A, Graham DA, Heeney MM, Neufeld EJ. Corticosteroids for acute chest syndrome in children with sickle cell disease: Variation in use and association with length of stay and readmission (American Journal of Hematology (2010) DOI: 10.1002/ajh.21565). *Am J Hematol*. 2010;85(5):399. doi:10.1002/ajh.21708
16. INFARMED. FOLHETO INFORMATIVO: Informação para o Utilizador - Ceterolac. Published online 2018.
17. Darbari DS, Castro O, Taylor VI JG, et al. Severe vaso-occlusive episodes associated with use of systemic corticosteroids in patients with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(8):948–951. doi:10.1016/S0027-9684(15)31410-3
18. Direção-Geral de Saúde. Vacinação contra a gripe. Época 2019/2020. Norma nº 006/2019 de 07/10/2019 atualizada a 14/10/2019. Published online 2019:1–6. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062019-de-07102019-atualizada-a-14102019.aspx>
19. Direção-Geral de Saúde. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Idade pediátrica (<18 anos de idade). 2015;2015:1–7.
20. Pediatria, C. d. (2018). *RECOMENDAÇÕES SOBRE VACINAS EXTRA PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO*. Published online 2018.
21. Anim SO, Strunk RC, Debaun MR. Asthma morbidity and treatment in children with sickle cell disease. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(5):635–645. doi:10.1586/ers.11.64
22. MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10):1055–1059. doi:10.1164/rccm.200708-1219OC
23. Vieira AK, Alvim CG, Carneiro MCM, Ibiapina C da C. Pulmonary function in children and adolescents with sickle cell disease: Have we paid proper attention to this problem? *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):409–415. doi:10.1590/s1806-37562016000000057
24. Harrington JK, Krishnan US. Pulmonary Hypertension in Children with Sickle Cell Disease: a Review of the Current Literature. *Curr Pediatr Rep*. 2019;7(2):33–44. doi:10.1007/s40124-019-00188-3
25. Zuckerman WA, Rosenzweig EB. Pulmonary hypertension in children with sickle cell disease. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(2):233–243. doi:10.1586/ers.11.6
26. Daniel LC, Barakat LP. A review of sleep concerns in paediatric sickle cell disease. *Eur Oncol Haematol*. 2012;8(1):58–62. doi:10.17925/EOH.2012.08.01.58
27. Narang I, Kadmon G, Lai D, et al. Higher nocturnal and awake oxygen saturations in children with sickle cell disease receiving hydroxyurea therapy. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(7):1044–1049. doi:10.1513/AnnalsATS.201410-473OC

28. Rogers VE, Lewin DS, Winnie GB, Geiger-Brown J. Polysomnographic characteristics of a referred sample of children with sickle cell disease. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):374–381. doi:10.5664/jcsm.27880
29. Katz T, Schatz J, Roberts CW. Comorbid obstructive sleep apnea and increased risk for sickle cell disease morbidity. *Sleep Breath*. 2018;22(3):797–804. doi:10.1007/s11325-018-1630-x
30. Hankins JS, Verevkina NI, Smeltzer MP, Wu S, Aygun B, Clarke DF. Assessment of sleep-related disorders in children with sickle cell disease. *Hemoglobin*. 2014;38(4):244–251. doi:10.3109/03630269.2014.919941
31. D JBCM, D JLAM. Hypoxemia in Sickle Cell Disease: Significance And Management. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):17–23. doi:10.1016/j.prrv.2013.12.004
32. Tripathi A, Jerrell JM, Stallworth JR. Cost-effectiveness of adenotonsillectomy in reducing obstructive sleep apnea, cerebrovascular ischemia, vaso-occlusive pain, and ACS episodes in pediatric sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2011;90(2):145–150. doi:10.1007/s00277-010-1048-4
33. Howard J, Inusa B, Liossi C, et al. Prevention of Morbidity in sickle cell disease - qualitative outcomes, pain and quality of life in a randomised cross-over pilot trial of overnight supplementary oxygen and auto-adjusting continuous positive airways pressure (POMS2a): Study protocol for a. *Trials*. 2015;16(1). doi:10.1186/s13063-015-0883-y